



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **102981**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/44 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 05608**

(22) Дата подання заявки: **08.06.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.11.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Вахула Андрій Романович (UA),
Горак Юрій Ігорович (UA),
Литвин Роман Зіновійович (UA),
Обушак Микола Дмитрович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА,
вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000
(UA)**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4,6-ДИЗАМІЩЕНИХ 2-АМІНОПІРИДИНО-3-КАРБОНІТРИЛІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання 4,6-дизаміщених 2-амінопіридино-3-карбонітрилів, що ґрунтується на взаємодії ароматичних альдегідів з ароматичними кетонами, малонодинітрилом і ацетатом амонію в органічному розчиннику. В якому як альдегіди використовують 5-арил-2-фуранкарбальдегіди, а як розчинник - етиловий спирт.

UA 102981 U

Корисна модель належить до органічної хімії, а саме способів одержання корисних органічних сполук, які можуть бути використані у фармації як протитуберкульозні препарати, антидепресанти, інгібітори моноамінооксидази типу ніаламідів, хінуклідінові лікарські препарати.

Відомий спосіб отримання похідних піридину [Общая органическая химия / под. ред. Д. Бартон и У.Д. Оллиса. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы. - М.: Химия, - 1985. - 752 с.], за яким при взаємодії альдегіду з двома молями 1,3-дикарбонільної сполуки (ацетооцтовий естер, ацетилацетон) і аміаком одержують похідні 3,5-дигідропіридинів з наступним окисненням їх до відповідних піридинів.

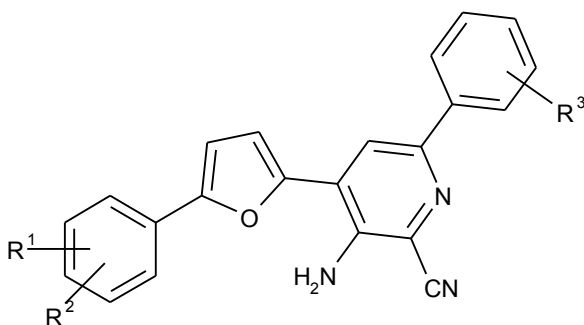
Недоліками способу є незначна варіативність замісників у положеннях 4 та 6 піридинового циклу.

Найближчим аналогом вибрано спосіб одержання 2-аміно-4,6-діарилпіридино-3-карбонітрилів [Tu F.S.S. One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under microwave irradiation without solvent / F.S.S. Tu, F. Fang, T. Li // Arkivoc-2005 (i). - P. 137-142.], який ґрунтується на циклоконденсації ароматичних альдегідів з кетонами, малондинітрилом та ацетатом амонію в умовах мікрохвильового опромінення, в результаті чого формується піридиновий цикл з утворенням 2-аміно-4,6-діарилпіридино-3-карбонітрилів.

Недоліком способу є незначна варіативність замісників у положеннях 4 і 6 піридинового циклу, а також застосування мікрохвильового випромінювання.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб одержання 4,6-дизаміщених 2-амінопіридино-3-карбонітрилів шляхом використання реагентів - 5-арил-2-фуранкарбальдегідів в реакції циклізації з доступними сполуками, а саме з ароматичними кетонами, малондинітрилом і ацетатом амонію без застосування мікрохвильового випромінювання, що дасть змогу одержувати цільові продукти і значно розширити різноманітність замісників у положеннях 4 і 6 піридинового циклу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання 2-амінопіридино-3-карбонітрилів, який ґрунтується на взаємодії альдегідів з ароматичними кетонами, малондинітрилом і ацетатом амонію в органічному розчиннику, причому альдегіди використовують 5-арил-2-фуранкарбальдегіди, а як розчинник - етиловий спирт і одержують сполуки загальної формули:



де R^1 , R^2 , $R^3 = H, Alk, Hal, NO_2, CF_3, OAlk, COOR$.

Автори запропонували використати як вихідні сполуки 5-арил-2-фуранкарбальдегіди з широким спектром замісників в арильному фрагменті. Вони реагують з ароматичними кетонами, малондинітрилом та ацетатом амонію у середовищі етилового спирту. При цьому формується піридиновий цикл з арилфурановим фрагментом у положенні 4 та арильними замісниками у положенні 6.

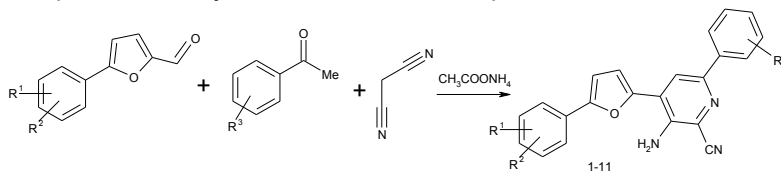
Спосіб можна проілюструвати прикладами, результати яких зведено у таблиці, де виходи наведені після перекристалізації. Склад і будову цих сполук підтверджено даними спектроскопії ЯМР 1H і ^{13}C та елементним аналізом.

Таблиця

2-Аміно-6-арил-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрили

№ сполуки	R	R ¹	Вихід, %	Т.пл, °C
1	2-Cl	H	80	244-245
2	2-Cl-5-CF ₃	H	73	230-231
3	4-Br	H	78	203-204
4	2,4-Cl ₂	H	77	272-273
5	2,3-Cl ₂	H	71	226-227
6	2,5-Cl ₂	H	83	297-298
7	4-F	H	68	234-235
8	2-Cl-4-NO ₂	H	85	330-331
9	2-NO ₂ -4-OMe	H	70	264-265
10	4-NO ₂	H	85	267-268
11	4-NO ₂	H	72	203-204

Одержання сполук 1-11 здійснюють за реакцією:

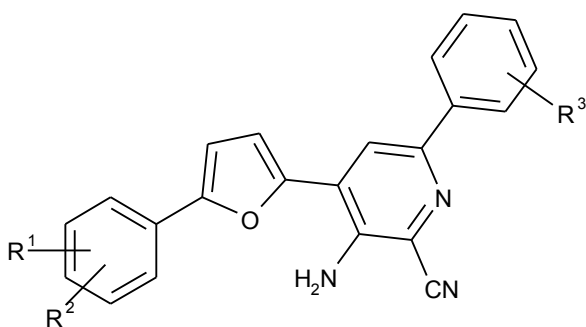


- 5 Приклад. Суміш 3,3 ммоль 0,83 г 4-бромфеніл-2-фуранкарбальдегіду, 3,3 ммоль 0,4 г ацетофенону, 3,3 ммоль 0,2 г малондинітрилу і 2 г ацетату амонію у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18-24 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із суміші розчинників спирт-ДМФА. Вихід 2-аміно-6-феніл-4-[5-(4-бромфеніл-2-фурил)]-піридино-3-карбонітрилу (3) 1,07 г (78 %). Т.пл. 203-204 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.82 (ш.с, 2H, NH₂) 7.29 (с, 1H, піридин), 7.34 (д, J=3.7 Hz, 1H, фуран), 7.54-7.58 (м, 3H, Ph + фуран) 7.63-7.65 (м, 3H, Ph), 7.70 (д, J=8.5 Hz, 2H, C₆H₄), 7.86 (д, J=8.5 Hz, 2H, C₆H₄).

15 Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти - 4,6-дизаміщені 2-амінопіридино-3-карбонітрили, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти, значно розширити різноманітність замісників у положеннях 4 і 6 піридинового циклу, увівши фармакофорний арилфурановий фрагмент, що підтверджує одержання заявленого технічного результату.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб одержання 4,6-дизаміщених 2-амінопіридино-3-карбонітрилів, що ґрунтується на взаємодії ароматичних альдегідів з ароматичними кетонами, малондинітрилом і ацетатом амонію в органічному розчиннику, який **відрізняється** тим, що як альдегіди використовують 5-арил-2-фуранкарбальдегіди, а як розчинник - етиловий спирт і одержують сполуки загальної формули



де R¹, R², R³=H, Alk, Hal, NO₂, CF₃, OAlk, COOR.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601